

Immunosupresanty to ważne leki wykorzystywane w leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz do minimalizacji ryzyka odrzutu przeszczepionego organu. Jedną z grup, do których należą te substancje aktywne są pochodne tiopuryn. Często stosowanym prolekiem z tej grupy jest azatiopryna, która ulega przekształceniu w wątrobie do leku 6-merkaptopuryny i 6-tioguaniny. Mechanizm działania tiopuryn jest ściśle związany z zahamowaniem syntezy DNA w komórkach. Tiopuryny, takie jak 6-merkaptopuryna i 6-tioguanina wbudowują się do łańcucha DNA w miejscu adeniny i guaniny, co w konsekwencji hamuje biosyntezę kwasów nukleinowych i zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Działanie lecznicze azatiopryny może ujawnić się dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania. Niestety, długotrwałe podawanie azatiopryny może prowadzić do wielu poważnych działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, ostre zapalenie trzustki (szczególnie u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna), niedokrwistość i zmniejszona odporność na infekcję. Aby dobrać skuteczną dawkę, przy jednoczesnym zminimalizowaniu skutków ubocznych pacjent musi być poddawany regularnym badaniom. Obecnie najpopularniejszą metodą jest pomiar aktywnych metabolitów tiopuryny - nukleotydów tioguaninowych (TGN) w czerwonych krwinkach, oraz oznaczenie liczby leukocytów. Niestety obydwa wskaźniki są zależne od dodatkowych czynników np. takich jak występowanie infekcji wirusowej, dlatego też ich kontrolowanie nie zawsze daje miarodajne wyniki. W związku z tym istnieje potrzeba opracowania nowych metod kontrolowania stężenia tiopuryn w płynach ustrojowych. Jak już wspomniano mechanizm działania tiopuryn polega na ich oddziaływaniu z łańcuchami DNA, jednakże charakter tych oddziaływań nie jest do końca poznany. Problemem naukowym podjętym w niniejszym projekcie jest zbadanie i opisanie oddziaływań występujących między nicią DNA, czyli zaproponowanym bioreceptorem i immunosupresyjnymi analogami tiopuryn. Pełniejszy opis tych oddziaływań pozwoli na zaproponowanie skutecznej metody oznaczania tiopuryn. Do realizacji tego zadania niezbędne jest zaproponowanie układu pomiarowego, o właściwościach dostosowanych do oznaczanych substancji. W projekcie będą wykorzystywane złote elektrody sitodrukowane, modyfikowane nanocząstkami złota, do których za pomocą łącznika będą przyłączane fragmenty DNA. Nanocząstki złota znacznie zwiększają powierzchnię aktywną elektrody oraz skutecznie wspomagają przeniesienie elektronów między bioreceptorem a elektrodą, co w efekcie zwiększa czułość układu pomiarowego. Co więcej, do powierzchni nanocząstek można łatwo przyłączyć wybrany bioreceptor. W tym celu, zazwyczaj stosuje się dwufunkcyjne tiole, których grupa tiolowa łączy się z powierzchnią złota, a druga grupa funkcyjna służy do przyłączenia bioreceptorów. Niestety takie rozwiązanie sprawia, że ilość receptorów na powierzchni jest stosunkowo niewielka. Zwiększenie ilości bioreceptorów przyłączonych do powierzchni elektrody będzie realizowane w tym projekcie poprzez zastosowanie hiper-rozgałęzionych cząsteczek – dendrymerów. Nazwa dendrymerów pochodzi od greckiego słowa, które w tłumaczeniu oznacza drzewo, co bardzo dobrze odzwierciedla ich strukturę. Dendrymery składają się z powtarzających się połączeń związków organicznych, rozszczepiających się jak gałęzie od konaru drzewa. Dzięki takiej rozgałęzionej strukturze, na powierzchni dendrymeru może znajdować się nawet kilkadziesiąt grup funkcyjnych, które można wykorzystać do przyłączenia receptora. Ilość cząsteczek receptora związanego z elektrodą ma znaczący wpływ na wielkość uzyskiwanego sygnału. Zaproponowane rozwiązanie w postaci elektrod modyfikowanych układem nanocząstka złota-dendrymer-DNA pozwoli na otrzymanie czułego i selektywnego układu pomiarowego do badania oddziaływań tiopuryn z DNA. Badania, którym poświęcony jest niniejszy projekt będą stanowiły podstawę opisu oddziaływań nici DNA z lekami immunosupresyjnymi i ich metabolitami. Opis właściwości warstw i mechanizmów wzajemnego ich oddziaływania jest kluczowym elementem w projektowaniu i wykonaniu wysoce czułych i selektywnych czujników. W przyszłości pozwoli to na opracowanie czujników mogących znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej do monitorowania stężenia tych leków we krwi pacjentów. Przedstawione w projekcie zamierzenia badawcze w pełni wpisują się w aktualne światowe trendy badań materiałowych związanych z otrzymywaniem hybrydowych bioplateform, które mogą znaleźć zastosowanie w diagnostyce medycznej wykonywanej w czasie rzeczywistym przy łóżku pacjenta (tzw. Point of Care system).